Aus der Universitäts-Augenklinik Halle (Saale).
Direktor: Professor Dr. med. W. Clausen.

Ueber die Verderblichkeit von Eserin-, Pilocarpin- und Doryl-Lösungen und die Verträglichkeit hochkonzentrierter Pilocarpin-Augentropfen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

zu Halle (Saale)

vorgelegt von

ERNST HEINRICH DIETE

aus Halle (Saale).

1 9 3 8

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Velhagen.
2. Berichterstatter: Professor Dr. Gessner.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1937.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät Halle.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Auszug veröffentlicht in den „Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde“ Jahrg. 1938 Band 100, Heft 4, Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart.

Während und nach bulbuseröffnenden Augenoperationen werden den Kranken Miotika eingeträufelt, um zu verhindern, daß die Iris sich in die Wunde hineinschiebt. Hierzu verwendet man in der Regel Eserinum salicylium (Physostigmin) in ½—1%iger Lösung oder Pilocarpinum hydrochloricum in 2%iger Lösung. Die Lösungen müssen vor jedem Operationstermin neu sterilisiert werden; da nun immer nur wenige Tropfen verbraucht werden, so werden die Lösungen zu wiederholten Malen, in kleineren Kliniken sogar sehr oft gekocht. Außerdem hat jeder Augenarzt auf dem Behandlungstisch in seinem Sprechzimmer Lösungen der Miotika stehen, von denen er immer nur geringste Mengen auf einmal verbraucht. Es ist deshalb wichtig festzustellen, ob durch wiederholtes kurzes oder einmaliges langes Kochen oder durch langes Stehen eine Abschwächung der Miotika, d. h. ein Nachlassen ihrer pupillenverengenden Wirkung in bezug auf Intensität oder Dauer eintritt.

Es ist eine alte Erfahrung, daß Eserinlösungen sich beim Kochen oder durch längeres Stehen röten; sie wurden deshalb häufig für unwirksam gehalten und verworfen, während Lewin und Guillery (7) berichten, daß die offizinellen salicylsauren und schwefelsauren Eserin-Lösungen nach kurzem Stehen am Lichte, nach Kochen, nach Versetzen mit Borsäure oder Karbollösung sich rot färben, aber trotzdem wirksam seien.

Neben Eserin und Pilocarpin untersuchte ich noch Doryl, das Velhagen (18, 19) als „drittes hochwirksames Miotikum" in die Therapie eingeführt hat. Galeazzi (3) kommt auf Grund seiner Versuche zu demselben Urteil, ebenso Thiel (17), Wilenkin (20), Miloro (8) und Fontana (2).

Doryl ist das von Velhagen (18) auf seine okulare Pharmakologie und Toxikologie näher untersuchte Carbaminoylcholin, das von der Firma Merck synthetisch hergestellt wird. Velhagen fand eine eben wahrnehmbare Verengung der Kaninchenpupille nach Einträufelung einer Carbaminoylcholin-Lösung von 1 : 1 Million in den Bindehautsack. Praktische Bedeutung haben nach Velhagen Lösungen von 0,5—0,75% am Kaninchen. Auch fand Velhagen durch Versuche am gleichen Tier, daß eine 0,5%ige Carbaminoylcholin-Lösung stärker und länger wirkt als eine 2%ige Pilocarpin-Lösung und daß eine 0,75%ige Carbominoylcholin-Lösung einer 0,25%igen Eserin-Lösung in der Wirkung etwa gleichkommt.

Besonders auf den isolierten Sphinkter pupillae wirkt Carbaminoylcholin in außerordentlich geringen Konzentrationen (1 : 400 Milliarden beim Rind, 1 : 4 Milliarden beim Kaninchen), die man mit Hormonwirkungen vergleichen möchte (Velhagen [18]).

1%ige Carbaminoylcholin-Lösung wirkte nach Einträufeln nur eines Tropfens in den Bindehautsack eines Auges in den Versuchen von Velhagen (18) bei drei Kaninchen nach $1^1/_4$, 3 bzw. 10 Stunden tödlich; drei andere Tiere erlitten schwere Schwächezustände und entleerten massenhaft Speichel, Kot und Urin. Die 0,75%ige Carbaminoylcholin-Lösung erwies sich in 8 Versuchen als völlig ungefährlich, auch bei zweimaliger gleichzeitiger Einträufelung in beide Augen an einem Tag.

Zur Verwendung in der Klinik sind ¾%ige Doryl-Lösungen empfohlen worden; ich benutzte bei meinen Versuchen ½%ige Lösungen; die schwächere Konzentration wurde gewählt, um eine etwaige Abschwächung der Wirksamkeit besonders deutlich zu machen. — Die Eserin- und Pilocarpin-Lösungen untersuchte ich in den Konzentrationen, die in der Klinik gebräuchlich sind, nämlich 1 : 100 bzw. 2 : 100.

Zu den Versuchen, in denen ich die Verderblichkeit der Miotika nach Kochen und Stehen untersuchte, standen mir 10 graue Kaninchen zur Verfügung, die ich mit den Nummern 571 bis 580 bezeichnete. Für sämtliche Versuche mit Eserin-Lösungen benutzte ich die Kaninchen 571, 572 und 573, für die Versuche mit Pilocarpin-Lösungen die Kaninchen 574, 575 und 576, für die Versuche mit Doryl-Lösungen die Kaninchen 577, 578 und 579. Da Kaninchen 579 bereits nach dem ersten Doryl-Versuch einging, benutzte ich später an seiner Stelle das Kaninchen 580. Um etwaige Veränderungen in der Wirksamkeit der Miotika immer wieder an den gleichen Tieren feststellen zu können, mußten diese immer in der gleichen Versuchsreihe bleiben; zur Vermeidung von Fehlerquellen wurden also die Tiere, die in den Versuchsreihen mit Pilocarpin bzw. Doryl standen, nicht für die Eserin-Versuche herangezogen.

Die Versuche selbst gingen so vor sich, daß ich zunächst die Pupillenweite vor dem Einträufeln des Medikamentes feststellte; diesen Ausgangswert erhielt ich, indem ich ein Millimetermaß vor das Auge des Kaninchens hielt und den Pupillendurchmesser ablas; diese Methode erwies sich als leichter ausführbar und zuverlässiger als die Benutzung eines für Menschenaugen bestimmten Pupillometers. — Zu Beginn eines Versuches ließ ich dann jeweils einen Tropfen des Miotikums in den Bindehautsack des linken Auges des des Versuchstieres fallen und las weiterhin auf die schon beschriebene Art nach 5', 10', 15', 20', 30', 45' und 60', dann erst in größeren Zeitabständen die Pupillenweite des behandelten Auges ab.

Da ich immer 3 Versuche mit den 3 Tieren einer Versuchsreihe gleichzeitig anstellte, erhielt ich bei jeder Ablesung 3 Werte; aus diesen errechnete ich den Mittelwert, indem ich die Additionssumme der drei Werte durch 3 dividierte. Diesen Mittelwert trug ich auf der Ordinate eines Koordinatensystems ab, auf dessen Abszisse die seit Beginn des Versuchs verstrichene Zeit eingetragen war. Durch Verbindung dieser Punkte ich dann die Kurven, die im folgenden besprochen werden.

Vor Beginn der Versuche mit den gekochten Lösungen setzte ich 10 ccm der Lösung in einen gut verschlossenen Erlenmeyerkolben in einem Wasserbad über die Flamme eines Bunsenbrenners und rechnete die Kochdauer von dem Zeitpunkt des ersten Aufwallens des Wasserbades ab. Nach dem Kochen füllte ich das durch das Kochen eingeengte Volumen der Lösung mit destilliertem Wasser wieder auf das Ausgangsvolumen auf, um nicht durch eine größere Konzentration bei den Versuchen falsche Werte zu erhalten, und ließ die Lösung bis zum Beginn des Versuchs gut erhalten.

Bei der Bewertung der Ergebnisse sind folgende Fehlerquellen in Rechnung zu stellen:

1. Der Einfluß der Beleuchtung.

Die Versuche konnten an den verschiedenen Tagen nicht immer zur gleichen Stunde angestellt werden; infolgedessen war wegen der verschiedenen Helligkeit die Pupillenweite bei den Versuchstieren zu Beginn der verschiedenen Versuche nicht immer die gleiche. Da die Versuche sich über einen Zeitraum von 5 Monaten erstreckten, so hätte, auch wenn ich die Versuche stets zur gleichen Tageszeit angesetzt hätte, der wechselnde Sonnenstand von vornherein Schwankungen der Ausgangspupillenweite verursacht. Schließlich wirkte natürlich auch die Wetterlage an den jeweiligen Versuchstagen ausschlaggebend mit. — Dagegen vermied ich nach den Erfahrungen aus meinen ersten Versuchen den Gebrauch einer künstlichen Lichtquelle und brach deshalb die Versuche ab, so oft die mangelnde Tageshelligkeit einwandfreie Ablesungen nicht mehr zuließ, um nicht gegen Ende der Versuche durch eine künstliche Lichtquelle eine neue Fehlerquelle hineinzubringen.

2. Die Einwirkung des Pupillenspiels.

Der Sympathicus wirkt über den Dilatator iridis auf die Pupille erweiternd, wenn das Versuchstier, z. B. durch die Berührung oder lediglich durch das Nähertreten des Untersuchers, ängstlich oder erregt wird (Schreckmydriasis). Wenn auch die Tiere infolge der Schmerzlosigkeit der Versuche diese Scheu mit der Zeit fast verlieren, so ist doch trotzdem hier ein kaum beherrschbarer Unsicherheitsfaktor gegeben, wenn man nicht etwa am künstlich erblindeten Auge arbeiten will, wie Poos und Grosse-Schönepauck (13) es empfehlen.

3. Die Ablesungsfehler, die mit dem Verfahren verbunden sind.

Es handelt sich um die unvermeidlichen Fehler bei dem Vergleich des Maßstabes mit der Pupille. Ich bemühte mich, diese durch stets

gleichen Abstand zwischen Hornhaut des Versuchstieres, Maßstab und dem eigenen beobachtenden Augen möglichst auszuschalten. Mit zunehmender Übung des Beobachters nimmt die Genauigkeit der Ablesung rasch zu.

Es konnte aus den beschriebenen Gründen nicht ausbleiben, daß die Ergebnisse gewisse Schwankungen zeigen; diese sind aber gering, berühren das Wesentliche nicht und lassen eine klare gemeinsame Grundlinie der Ergebnisse erkennen.

A. Verderben Lösungen von Eserin, Pilocarpin und Doryl durch Kochen?

Zur Beantwortung dieser Frage stellte ich 60 Versuche an, und zwar 21 Versuche, in denen 1%ige Eserin-Lösung untersucht wurde in frisch bereitetem Zustand, dann nach ½, ¾, 1½ und 5 Stunden langem Kochen; ebenso 21 Versuche mit 2%iger Pilocarpin-Lösung in frischem Zustand und nach ½, ¾, 1½ und 5 Stunden langem Kochen und 18 Versuche mit ½%iger Doryl-Lösung in frischem Zustand und nach ½, 1½ und 5 Stunden langem Kochen. Nach jedem Versuch trat für das Tier eine Ruhepause von mindestens 3 Tagen ein, da eine Wiederholung des Versuchs oder ein neuer Versuch schon am folgenden oder übernächsten Tag durch Kumulation des Miotikums irreführende Ergebnisse herbeigeführt hätte.

1. Verderben Eserin-Lösungen durch Kochen?

Die Versuche mit Eserin-Lösungen wurden an folgenden Tagen ausgeführt:

am 20. 3. 36 mit der frischen Lösung,
am 23. 3. 36 mit der ½ Std. gekochten Lösung,
am 31. 3. 36 mit der ½ Std. gekochten Lösung (Kontrolle),
am 3. 4. 36 mit der ¾ Std. gekochten Lösung,
am 30. 4. 36 mit der 1½ Std. gekochten Lösung,
am 7. 5. 36 mit der 1½ Std. gekochten Lösung (Kontrolle),
am 12. 6. 36 mit der 5 Std. gekochten Lösung.

Der Mittelwert der zunächst angestellten Versuche mit frischbereiteter Eserin-Lösung ergab die ——— Kurve in Abb.I: Zu Beginn des Versuchs betrug die Pupillenweite 9 mm; 5 Min. nach dem Einträufeln des Medikamentes war der Mittelwert 8,3, d. h. es war bereits eine Pupillenverengung eingetreten; nach 10 Min. betrug der Mittelwert 5,3, nach 15 Min. 3,0; die maximale Miosis war mit 2,5 in 20 Min. erreicht. Nach 1 Std. war der Mittelwert 4,7, nach 2 Std. 5,0, nach 5 Std. 6,0, nach 7 Std. 6,3; der Anfangswert war also nach 7 Std. noch nicht wieder erreicht, die Wirkung des Miotikums noch nicht wieder aufgehoben.

Die ———— Kurve in Abb. I zeigt die Wirkung der ½ Std. lang gekochten Eserin-Lösung, die durch Wiederholung der Versuche überprüft wurde: Ebenfalls nach 5 Min. konnte an dem behandelten Auge eine Pupillenverengung festgestellt werden. Ihren Höhepunkt erreichte die Verengung jedoch erst 30 Min. nach der Instillation; dabei war die Verengung nicht so hochgradig wie die durch die frische Eserin-Lösung hervorgerufene. Auch hier zeigte sich zunächst ein rasches Abfallen der Wirkung; der Anfangswert war nach 5½ Std. noch nicht ganz wieder erreicht.

Diese Kurve beweist eine Veränderung der Eserin-Lösung durch Kochen; äußerlich konnte ich diese bereits bei 3 Min. langem Kochen auf dem heißen Wasserbad in einer schwachen Rötung der Eserin-Lösung feststellen; die Rötung wurde bei längerem Kochen immer intensiver. — In der Literatur fand ich nur bei Lewin und Guillery (7) die bereits erwähnte Angabe über diese Erscheinung. Heffter (4) nennt das entstandene Produkt Rubreserin. — Die durch Kochen geröteten Eserin-Lösungen lassen nicht erkennen, ob neben dem neugebildeten Rubreserin noch echtes Eserin, und zwar allein wirksam, vorhanden ist oder ob das Rubreserin gegenüber dem echten Eserin so sehr überwiegt, daß nur seine Wirksamkeit zu beobachten ist, oder ob gar kein echtes Eserin mehr, sondern nur noch Rubreserin vorhanden ist.

Bei längerem Kochen (über ¾ Std. — vergl. die oooo Kurve in Abb. I — und über 1½ Std. — vergl. die ++++ Kurve, deren Ergebnis durch einmalige Wiederholung der Versuche überprüft wurde) ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der ½ Std. lang gekochten Eserin-Lösung; zu erwähnen ist nur, daß bei den Versuchen mit der 1½ Std. gekochten Lösung der Anfangswert nach 9 Std. wieder erreicht war.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß Eserin-Lösungen nur wenig an Wirkungskraft verlieren, wenn sie kürzere Zeit (in meinen Versuchen bis 1½ Std.) gekocht werden. Es war nun zu untersuchen, ob man die Lösungen unbegrenzt lange kochen darf oder ob nach längerem Kochen die Veränderung soweit fortgeschritten ist, daß eine anhaltende und intensive Wirkung überhaupt nicht mehr zu erzielen ist. Deshalb stellte ich Versuche mit einer Eserin-Lösung an, die ich 5 Std. lang auf dem heißen Wasserbad hatte kochen lassen. Sie ergaben die ....Kurve in Abb. I: Der Anfangswert betrug 8,0 mm; erst nach 15 Min. war eine geringe Pupillenverengung auf 7,5 mm festzustellen. Den höchsten Grad, der jedoch mit den in den vorhergehenden Versuchen erreichten überhaupt nicht verglichen werden kann, erreichte die Verengung mit 6,5 mm nach 30 Min.; nach $4^1/_4$ Std. war die Wirkung schon wieder vollständig aufgehoben.

Diese Versuche sind der Beweis dafür, daß man Eserin-Lösungen nicht unbegrenzt lange kochen darf; insofern hat die in der Einleitung erwähnte Auffassung Recht, daß rote Eserin-Lösungen unwirksam sind. Doch sollte man nicht allein aus der roten Farbe auf

einen Mangel an Wirksamkeit schließen, sondern man sollte zunächst die Zeitdauer berücksichtigen, die die Lösung gekocht hat. Die Abschwächung der Wirksamkeit zeigt sich vor allem darin, daß die normale Pupillenweite in kürzerer Zeit wieder erreicht wird, dann auch darin, daß die anfängliche maximale Verengung geringer ist.

2. Verderben Pilocarpin-Lösungen durch Kochen? (Abb. II).

Auch bei Beantwortung dieser Frage ging ich von der Wirkung der frischbereiteten Pilocarpin-Lösung aus, die ich in der ———— Kurve dargestellt habe, und verglich mit ihr die Wirkung des Miotikums, nachdem die Lösungen ½ Std. lang (— — — — —), ¾ Std. lang (oooo), 1½ Std. lang (+ + + +) und 5 Std. lang (....) gekocht waren. Die Versuchsreihen mit den ½ Std. und 1½ Std. lang gekochten Pilocarpin-Lösungen wurden einmal wiederholt. Sämtliche Versuche fanden an den gleichen Tagen statt wie die in Teil A, 1 beschriebenen Versuche mit den entsprechenden Eserin-Lösungen, nämlich

am 20. 3. 36 mit der frischen Lösung,
am 23. 3. 36 mit der ½ Std. gekochten Lösung,
am 31. 3. 36 mit der ½ Std. gekochten Lösung (Kontrolle),
am 3. 4. 36 mit der ¾ Std. gekochten Lösung,
am 30. 4. 36 mit der 1½ Std. gekochten Lösung,
am 7. 5. 36 mit der 1½ Std. gekochten Lösung (Kontrolle),
am 12. 6. 36 mit der 5 Std. gekochten Lösung.

Bei Beginn der Versuche mit frischer Pilocarpin-Lösung betrug die Pupillenweite 8,0 mm. Die Wirkung des Miotikums zeigte sich bereits 5 Min. nach dem Einträufeln, zu dieser Zeit betrug die Pupillenweite 6,7 mm; nach 10 Min. erhielt ich den Wert 5,7. Die maximale Miosis war nach 15 Min. mit 4,0 mm erreicht. Dann trat ein zuerst rasches, dann langsameres Nachlassen der Wirkung ein. Der Anfangswert war nach 4 Std. noch nicht wieder erreicht.

Die Wirkung der gekochten Pilocarpin-Lösungen war nicht so intensiv wie die der frischen, doch zeigten sich nicht so große Unterschiede wie bei Eserin. Die ½ Std. lang gekochte Pilocarpin-Lösung zeigte wie die frischbereitete ihre Wirkung nach 5 Mn.; nach 15 Min. war die größte Pupillenverengung erreicht, die mit 4,7 mm Pupillendurchmesser jedoch nicht so groß war wie die durch frische Pilocarpin-Lösung bewirkte Miosis. Das langsame Absinken der Wirkung führte nach 4½ Std. wieder zum Ausgangswert zurück. Zu ähnlichen Ergebnissen kam ich, als ich die Pilocarpin-Lösungen, die ¾ Std. und 1½ Std. lang gekocht waren, auf ihre Wirksamkeit untersuchte. Bei der 5 Std. lang gekochten Lösung trat wohl die Wirkung erst 10 Min. nach dem Einträufeln ein, doch erreichte die Verengung dann in den nächsten 5 Min. denselben Grad, den auch die weniger lange gekoch-

ten Lösungen bewirkt hatten. Aufgehoben war die Wirkung auch hier erst nach 5 Std.

Diese Versuche zeigen, daß Pilocarpin-Lösungen, auch wenn sie sehr lange gekocht werden, nur wenig von ihrer Wirksamkeit einbüßen; obgleich die Pupillenverengung nicht ganz so groß ist wie bei frischbereiteter Lösung, so hält die Wirkung doch einige Stunden an.

3. *Verderben Doryl-Lösungen durch Kochen?* (Abb. III).

Die Versuche mit Doryl-Lösungen wurden an folgenden Tagen angestellt:

am 24. 3. 36 mit der frisch bereiteten Lösung,
am 2. 4. 36 mit der frisch bereiteten Lösung (Kontrolle),
am 30. 4. 36 mit der ½ Std. lang gekochten Lösung,
am 5. 5. 36 mit der 1½ Std. lang gekochten Lösung,
am 22. 5. 36 mit der frisch bereiteten Lösung (Kontrolle),
am 19. 6. 36 mit der 5 Std. lang gekochten Lösung.

Bei den Versuchen mit frischer Doryl-Lösung (Kurve ————) war die Pupillenweite zu Beginn 7,0 mm die Wirkung des Miotikums war bereits 5 Min. nach dem Einträufeln festzustellen, der Mittelwert betrug zu dieser Zeit 6,0 mm. Nach 10 Min. waren die Pupillen der Versuchstiere im Durchschnitt auf 4,8 mm, nach 15 Min. auf 3,3 mm verengt. Die größte Verengung war nach 20 Min. mit 3,0 mm erreicht und hielt 10 Min. an. Danach setzte ein langsames Absinken der Wirkung ein. Nach 8 Std. war der Ausgangswert wieder erreicht, d. h. die Wirkung vollständig aufgehoben.

Die Untersuchung der ½ Std. lang gekochten Lösung (Kurve — — — —) ergab eine Pupillenverengung, deren höchster Grad ebenfalls nach 20 Min. erreicht war und die größer war als die mit frischer bewirkte Verengung. Jedoch zeigte sich ein rascherer Abfall der Wirkung, so daß der Anfangswert bereits nach 3 Std. wieder erreicht war.

Der Mittelwert der Versuche, die ich mit 1½ Std. lang gekochter Doryl-Lösung (Kurve + + + +) anstellte, ergab die größte Verengung, die der mit frischer Lösung erzielten entsprach, nach 20 Min.; die Wirkung war nach 2½ Std. vollständig aufgehoben.

5 Std. lang gekochte Doryl-Lösung (Kurve ....) brachte ebenfalls nach 20 Min. die größte Pupillenverengung, die ebenso groß war wie die durch frische Doryl-Lösung hervorgerufene. Der Anfangswert war nach 4 Std. wieder erreicht.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß auch durch langes Kochen die pupillomotorische Kraft einer Doryl-Lösung nicht beeinträchtigt wird. Beeinflußt wird bei Doryl-Lösungen durch Kochen lediglich die Dauer der Wirkung, so daß die Wirkung der gekochten Lösungen bereits nach kürzerer Zeit wieder aufgehoben ist als die

einer frischen Doryl-Lösung. Velhagen (18) und Kreitmair (6) bezeichnen Doryl ebenfalls als kochbeständig, da es nach allerdings nur 1 Std. langem Kochen (in den Versuchen von Velhagen) nur unwesentlich geschädigt worden ist.

B. Verderben Lösungen von Eserin, Pilocarpin und Doryl durch Stehen?

Auch in dieser Versuchsreihe ging ich von der Wirkung der frisch bereiteten Lösungen der Miotika aus; die Ausgangsversuche waren also die gleichen wie die im Teil A beschriebenen. Um Verunreinigungen der Lösungen bei wiederholtem Gebrauch, wie sie schon beim Einführen einer oft benutzten, nicht sterilisierten Pipette herbeigeführt werden können, zu vermeiden und so bei meinen späteren Versuchen möglichst genaue Werte zu erhalten, gab ich vor Beginn der Versuche je 10 ccm einer Lösung in eine Flasche und ließ diese Flaschen dann gut verschlossen bei gleichbleibender Temperatur im Eisschrank stehen. Nach jeweils einem Monat entnahm ich dem Schrank eine Flasche und stellte die Versuche an.

1. Verderben Eserin-Lösungen durch Stehen? (Abb. IV).

Ich ging aus von der Wirkung der frischen Eserin-Lösung (Versuche vom 20. 3. 36), die ich bereits in Abb. I als ———— Kurve dargestellt habe, und übertrug diese Kurve auf Abb. IV. — Die Untersuchung der im Eisschrank stehenden Eserin-Lösungen umfaßte im ganzen 15 Versuche, von denen ich je 3 Versuche nach jeweils 1 Monat anstellte, und zwar

am 17. 4. 36 nach 1 Monat (Kurve — — — —),
am 14. 5. 36 nach 2 Monaten (Kurve oooo),
am 16. 6. 36 nach 3 Monaten (Kurve + + + +),
am 15. 7. 36 nach 4 Monaten (Kurve ....),
am 20. 8. 36 nach 5 Monaten (Kurve = = = =).

Die bereits in der Einleitung und in Teil A, 1 erwähnte Rötung konnte ich auch hier bei den Eserin-Lösungen, die ich über längere Zeit unbenutzt stehen ließ, feststellen, ohne die Lösung gekocht zu haben; allerdings war die Rotfärbung nicht so deutlich wie die beim Kochen entstandene Rötung. Eine Abschwächung der Wirksamkeit durch die Entstehung des Rubreserins konnte ich jedoch bei diesen Versuchen nicht beobachten. Lediglich bei den Versuchen nach 2 und 3 Monaten trat die Wirkung des Miotikums erst nach 10 Min., also verspätet ein; die Verengung erreichte dann aber denselben Grad wie bei frischer Esering-Lösung. Die Wirkung der nach 3 Monaten untersuchten Lösung war erst nach 9 Stunden wieder aufgehoben. Die

nach 4 und 5 Monaten angestellten Versuche ergaben weder eine Abschwächung der pupillomotorischen Kraft noch eine Abkürzung der Wirkungsdauer.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß Eserin-Lösungen ihre Wirksamkeit nicht einbüßen, auch wenn man sie sehr lange stehen läßt; die alte Auffassung, daß gerötete Eserin-Lösungen unwirksam seien, ist also hierdurch widerlegt. Zu dem in Teil A, 1 über Rubreserin Gesagten kommt also ein neuer Gesichtspunkt hinzu: Bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer geröteten Eserin-Lösung muß man nach der Entstehung der Rötung (durch Kochen oder durch Stehenlassen) forschen.

2. Verderben Pilocarpinlösungen durch Stehen? (Abb. V).

Die 15 Versuche dieser Reihe fanden an denselben Tagen statt wie die Versuche mit den entsprechend lange Zeit gestandenen Eserin-Lösungen, nämlich

am 17. 4. 36 nach 1 Monat (Kurve — — — —),
am 14. 5. 36 nach 2 Monaten (Kurve oooo),
am 16. 6. 36 nach 3 Monaten (Kurve + + + +),
am 15. 7. 36 nach 4 Monaten (Kurve ....),
am 20. 8. 36 nach 5 Monaten (Kurve = = = =).

Ich übernahm die ——— Kurve aus Abb. II in die Abb. V und fügte ihr als — — — — Kurve den Verlauf der Mittelwerte an, die ich erhielt. als ich die Pilocarpin-Lösung nach 1 Monat langem Stehen untersuchte. Diese Kurve zeigt das sofortige Einsetzen der Wirkung nach 5 Min. und den Höhepunkt der Miosis nach 10 Min.; die Miosis war hier ebenso intensiv wie die durch frischbereitete Pilocarpin-Lösung erzeugte. Erst im weiteren Verlauf der Versuche zeigte sich eine geringe Minderung der Wirksamkeit gegenüber der frischen Lösung; der Anfangswert war nach 5½ Std. wieder erreicht. In den folgenden Versuchen nach 2 Monaten (oooo), nach 3 Monaten (+ + + +), und nach 4 Monaten (....) erreichte die Pupillenverengung nie ganz den Grad, den ich bei frischer Pilocarpin-Lösung gesehen hatte. In der Dauer der Wirkung zeigte sich eine wesentlichere Abschwächung, da der Ausgangswert nach 4, 3 bzw. 3½ Std. wieder erreicht war.

Nach 5 Monaten (= = = =) wurde die größte Pupillenverengung sogar erst nach 20 Min. erreicht; auch hier war ihr Grad geringer als der der vorangegangenen Versuche. — Die Wirkung war jedoch nach 3½ Std. noch nicht ganz wieder aufgehoben.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Pilocarpin-Lösungen, wenn man sie längere Zeit stehen läßt, vornehmlich an der Dauer ihrer Wirksamkeit, an pupillomotorischer Kraft jedoch nur wenig einbüßen.

3. Verderben Doryl-Lösungen durch Stehen? Abb. VI).

Diese Frage beantwortete ich in 12 Versuchen, die an folgenden Tagen stattfanden:

am 2. 5. 36 nach 1 Monat (Kurve ————),
am 2. 6. 36 nach 2 Monaten (Kurve oooo),
am 30. 6. 36 nach 3 Monaten (Kurve + + + +),
am 30. 7. 36 nach 4 Monaten (Kurve ....).

Wieder übertrug ich die bereits in Teil A, 3 beschriebene ———— Kurve der Abb. III als Ausgangskurve in die Abb. VI. Aus den übrigen Kurven der Abb. VI ergibt sich bei Berücksichtigung der in der Einleitung angeführten Fehlerquellen der übereinstimmende Schluß, daß Doryl-Lösungen durch langes Stehen nichts von der primären miotischen Intensität ihrer Wirkung verlieren. Bei allen Versuchen setzte nämlich die Wirkung sofort ein, den Höhepunkt erreichte die Miosis, die immer zumindest genau so groß war wie die durch frische Doryl-Lösung bewirkte, nach 15 Min. Nur in der Dauer der Wirkung konnte ich gegenüber der frischen Lösung eine Minderung feststellen: Während die Wirkung der frischen Lösung erst nach 8 Std. aufgehoben war, sank die Wirkungsdauer der Lösung, die 1 Monat gestanden hatte, auf 7 Std., nach 2 und 3 Monaten sogar auf 5½ Std. Die Wirkung der Lösung, die 4 Monate gestanden hatte, war sogar nach 4½ Std. wieder aufgehoben.

Doryl-Lösungen büßen also, wenn man sie lange Zeit stehen läßt, von ihrer primären miotischen Intensität nichts ein, wohl aber wird durch langes Stehen die Dauer ihrer Wirksamkeit herabgesetzt.

C. Können durch Einträufelung ungewöhnlich stark konzentrierter Pilocarpin-Lösungen in den Bindehautsack Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden?

In der neueren Literatur wurde öfters mitgeteilt, daß Pilocarpin auch in stärkeren Dosen, als sie bisher üblich waren, verabreicht werden könne, ohne daß man dadurch unerwünschte Nebenerscheinungen befürchten müsse. So berichtet Cavaniglia (1), daß er bei der Anwendung einer 6%igen Pilocarpin-Lösung bei Glaukom niemals lokale oder allgemeine Erscheinungen bemerkt habe; ihre Wirkung sei besser als die einer 2%igen Lösung, da die Miosis schneller eintrete und länger anhalte; auch sei die Druckherabsetzung schneller und ausgiebiger. Er habe diese Lösung 1 Monat lang angewendet und dadurch eine stärkere Drucksenkung erzielt als mit einer 2%igen Lösung. — Schmidt (16) hat Lösungen von 6% und 8% bis zu 3 mal täglich eingeträufelt, ohne die geringsten unangenehmen

Nebenerscheinungen beobachtet zu haben. — Koppanyi (5) hat eine 10%ige Lösung bei Kaninchen und Meerschweinchen angewendet. — Auch Poos (12) hält die Dosis, die Applikationsmethode und den Zustand des Mittels für die Wirkung am Auge für bedeutungsvoll. — In der Universitäts-Augenklinik Halle wurden in zwei hartnäckigen Fällen von Glaucoma simplex 4%ige und 8%ige Pilocarpin-Lösungen 2—3 mal täglich gegeben. Sie wurden anstandslos vertragen, wirkten jedoch therapeutisch ebenso unbefriedigend wie die bisherige Behandlung.

Für meine Versuche standen mir 4 albinotische Kaninchen zur Verfügung, die ich mit den Nummern 581—584 bezeichnete. Albinos wurden gewählt, um an ihren pigmentarmen Regenbogenhäuten nach dem Vorgang von Poos (9, 10, 11) histologische Veränderungen besser nachweisen zu können.

Den Tieren 581 und 582 wurde 3 mal täglich ein Tropfen einer 5%igen Pilocarpin-Lösung in das linke Auge eingeträufelt. Gleich nach der ersten Gabe zeigte 581 eine auffallende Unruhe und verlor große Mengen Kot; bald trat jedoch eine Gewöhnung ein. Am 7. und 8. Versuchstag stellte ich plötzlich bei beiden Tieren auffallend dünne Stühle fest; diese Erscheinung bezog ich auf das an den vorhergehenden Tagen zum ersten Mal verabreichte frische Grünfutter. Diese Annahme wurde durch den weiteren Ablauf der beiden Versuche bestätigt. Wegen einer Erkrankung des Untersuchers wurde am 11. und 12. Tag nur je zweimal, am 13. Tag nur einmal eingetropft; am 14. Tag wurden die Versuche vollständig ausgesetzt. Vom 15. Tag ab wurde beiden Tieren wieder dreimal täglich ein Tropfen der 5%igen Lösung in das linke Auge eingeträufelt, und da am 19. Tag keine Vergiftungserscheinungen festgestellt werden konnten, wurde bei beiden Tieren von diesem Tage ab in beide Augen 3 mal täglich eingeträufelt. Die Versuche wurde am 43. Tag abgesetzt, da sich auch nach einer Versuchsdauer von 1½ Monaten keine Vergiftungserscheinungen feststellen ließen.

Bei den Albinos 583 und 584 wurde vom ersten Versuchstag an 3 mal täglich ein Tropfen einer 10%igen Pilocarpin-Lösung in beide Augen eingeträufelt. Beide Tiere waren stärker und schwerer als die zu den eben beschriebenen Versuchen benutzten Albinos 581 und 582; um so mehr fiel es mir auf, daß 584 bereits am 6. Versuchstag stark abmagerte und am Abend des 8. Tages, 1 Stunde nach der letzten Instillation, einging. Die sofort vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: Die histologischen Schnittpräparate ließen eine allgemeine Hyperämie der Organe erkennen; die von Poos (9, 10, 11) angegebenen Veränderungen im Ciliarkörper konnten nicht gefunden werden, die Oxydase-Reaktion im Ciliarkörper war negativ. Jedoch ist anzunehmen, daß das Tier nicht durch die hohe Pilocarpin-Konzentration vergiftet worden ist, sondern daß es, wie das mikroskopische Präparat der Lunge zeigte, an einer Pneumonie zugrunde gegangen ist.

Der weitere Verlauf des Versuchs an dem Kaninchen 583 bestätigte diese Annahme; das Tier vertrug täglich 3maliges Einträufeln der 10%igen Lösung in beide Augen 33 Tage lang ohne jede Vergiftungsmerkmale (lediglich unmittelbar nach jeder Instillation konnte ich ein starkes Zukneifen der Lider als Zeichen der schweren örtlichen Reizung feststellen); die am Abend des 33. Versuchstages in Äthernarkose vorgenommene Enukleation des linken Auges ergab den schon bei 584 erhobenen Befund: allgemeine Hyperämie, Oxydase-Reaktion negativ; die von Poos (11) beschriebenen cystischen Hohlräume und Oedeme der Ciliarfortsätze, die nach täglich 2maliger Instillation einer 5%igen Pilocarpin-Lösung schon nach drei Tagen auftraten, konnten wir nicht feststellen.

Aus meinen Versuchen kann geschlossen werden, daß auch stärkere Pilocarpin-Konzentrationen, die zum Teil wesentlich stärker waren als selbst die von Schmidt (16) und Cavaniglia (1) untersuchten, angewendet werden können, ohne daß man unangenehme Nebenerscheinungen befürchten muß.

Zusammenfassung.

A. Über die Verderblichkeit der Miotika stellte ich 102 Versuche an, die für die Klinik und Praxis das folgende ergeben:

1. Eserin-Lösung verliert nur wenig an pupillomotorischer Kraft, wenn sie kürzere Zeit (in meinen Versuchen bis zu 1½ Std.) gekocht wird; auch die Wirkungsdauer wird durch Kochen nicht wesentlich beeinflußt. Erst durch sehr langes Kochen wird sowohl die pupillomotorische Kraft als auch die Wirkungsdauer beeinträchtigt. — Durch langes Stehen tritt weder eine Abschwächung der pupillomotorischen Kraft noch eine Verkürzung der Wirkungsdauer ein. — Die rote Farbe einer Eserin-Lösung, die beim Kochen und in geringerem Grade auch beim Stehen auftritt, ist allein kein Indikator für die Herabsetzung der Wirkung.

2. Pilocarpin-Lösung erleidet durch Kochen und Stehen nur eine geringe Einbuße ihrer pupillomotorischen Kraft; die Wirkungsdauer wird auch durch langes Kochen nicht beeinträchtigt; dagegen wird sie durch langes Stehen erheblich verkürzt.

3. Doryl-Lösung verliert sowohl durch Kochen als auch durch Stehen an Wirkungsdauer; ihre pupillomotorische Kraft wird weder durch Kochen noch durch Stehen beeinträchtigt. Die Minderung des Miotikums macht sich also nur in einer Abkürzung der Wirkungsdauer, nicht aber in dem primär erreichten Grade der Pupillenverengung geltend.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Abnahme der pupillomotorischen Kraft und Verkürzung der Wirkungsdauer besteht wohl

aber wahrscheinlich nicht; die klinisch gebräuchlichen Lösungen sind offenbar so stark, daß die Minderung durch Kochen oder Stehen nur in einer Verkürzung der Wirkungsdauer sichtbar wird; es ist aber sehr wahrscheinlich, daß mit dünneren Lösungen nach langem Kochen oder Stehen auch nicht mehr die primäre maximale Miosis erreicht werden wird.

Keine für die Praxis wesentliche Abnahme der Wirksamkeit tritt also ein

a) bei Eserin-Lösungen, die bis zu 1½ Std. gekocht werden oder lange Zeit (bis zu 5 Monaten) stehen;

b) bei Pilocarpin- und Doryl-Lösungen, auch wenn sie bis zu 5 Std. lang gekocht werden oder bis zu 5 Monaten stehen.

Es zeigt sich also, daß im allgemeinen wohl die Gefahr der Verderblichkeit der klinisch gebräuchlichen Lösungen überschätzt wird.

B. Bei Einträufelung ungewöhnlich stark konzentrierter Pilocarpin-Lösungen in den Bindehautsack konnten keine nachteiligen Folgen festgestellt werden, obwohl eine 5%ige Lösung 1½ Monat lang und eine 10%ige Lösung über 1 Monat lang zur Anwendung kamen. Hieraus kann geschlossen werden, daß auch sehr starke Pilocarpin-Konzentrationen angewendet werden können, ohne daß man unangenehme Nebenerscheinungen befürchten muß.

Für die Anregung zu diesem Thema und für die freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche danke ich Herrn Professor Dr. med. Velhagen, Oberarzt der Univ.-Augenklinik Halle, aufs herzlichste; ebenso bin ich Herrn Professor Dr. Clausen, Direktor der Univ.-Augenklinik Halle, und Herrn Professor Dr. Gessner, Direktor des Pharmakologischen Institutes der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Förderung meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

LITERATUR

1. Cavaniglia, Alfredo, Ricerche cliniche sull' uso di colliri di pilocarpina ad alta concentrazione. (Klinische Untersuchungen über die Anwendung von Pilocarpintropfen in hoher Konzentration) — Istit. di Clin. Oculist., Univ., Napoli) — Boll. Ocul. **14**, 801—822 (1935); Referat im Zentralblatt f. d. ges. Ophthalmologie **34**, 669 (1935).
2. Fontana, Giuseppe, Azione del doryl sulla tensione endoculare e diametro pupillare (Ricerche cliniche e sperimentali). — Rassegna italiana d' Ottalmologia N. 9—10 — A. IV. Vol. IV, 1935 — XIII.
3. Galeazzi, Cesare, Azione sull' occhio, in condizioni normali e patologiche, di un nuovo estere di colina: La Carbamminoilcolina. (Die Wirkung des Carbaminoylcholins — eines neuen Cholinesters — auf das gesunde und kranke Auge). (Istit. di Clin. Oculist., Univ., Milano) — Boll. Ocul. **13**, 1443—1460 (1934); Ref. Zbl. Ophth. 33, 501 (1935).
4. Heffter, Handbuch der experimentellen Pharmakologie II, 2 — Berlin, Springer 1924.
5. Koppanyi, Theodore, Action of pilocarpine on pupil of guinea pig. (Wirkung von Pilocarpin auf die Pupille beim Meerschweinchen) — (Dep. of pharmacol., univ., Syracuse) — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 79—80 (1928); Ref. Zbl. Ophth. **21**, 405 (1929).
6. Kreitmair, H., Eine neue Klasse Cholinester. — Pharmakolog, Abt. Merck, Darmstadt) — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **164**, 346 (1932).
7. Lewin, L. und Guillery, H., Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Handbuch für die gesamte ärztliche Praxis. Berlin, Hirschwald 1905.
8. Miloro, Agostino, L' azione del doryl nella cura del glaucoma. — Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica Anno LXIII, 1935 — XIII, Fascicolo 10.
9. Poos, Fr., Über morphologische Veränderungen bei pharmakotoxischen Reaktionen im Auge. — Bericht über die XLVIII. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1930, 122—127. München, Bergmann.)
10. — Über toxisch-entzündliche Wirkungen einiger unserer gebräuchlichen Alkaloide am Auge. — (Univ.-Augenkl. Münster) — Klin. Monatsblatt f. Augenh., **86**, 171—183 (1931) Stuttgart, Enke.
11. — Über die histologischen und klinischen Erscheinungen bei akuten, lokalen Capillarkreislaufstörungen am Auge. — (Univ.-Augenkl. Münster) — Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie **127**, IV, 489—574. — Berlin, Springer 1931.
12. — Die allgemeinen Wirkungsbedingungen bei der Pharmakotherapie in der Augenheilkunde. — (Univ.-Augenklinik Münster) — Klin. Monatsbl. f. Augenh., **91**, 346—364 (1933); Ref. Zbl. Ophth. **30**, 409 (1934).
13. Poos, Fr. und Grosse-Schönepauck, H., Studien an der lichtstarren Pupille. — I. Mitteilung. Die lichtstarre Pupille als pharmakologisches Testobjekt. — (Univ.-Augenkl. Münster) — Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie **185**, I, 144—158 (1936).

14. Rothert, K., Zur Dosierung des Pilocarpins. — Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **96,** 668 (1936).
15. Schieck-Brückner, Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. VII. — Berlin, Springer 1932.
16. Schmidt, Über Pilocarpin. — Zbl. Augenh. **81,** 68—69 (1933); Ref. Zbl. Ophth. **30,** 57 (1934).
17. Thiel, R., Glaukom. — Klin. Monatsbl. f. Augenh. **96,** 145 (1936).
18. Velhagen, K., Die Grundlagen der okularen Pharmakologie und Toxikologie des Carbaminoylcholins (Lentin, Doryl). — (Univ.-Augenkl. Halle) — Archiv für Augenh. **107,** 319—344 (1933) München, Bergmann.
19. — Die praktische Verwendbarkeit des Doryls (Carbaminoylcholin) in der Glaukombehandlung. — (Univ.-Augenkl. Halle) — Klin. Monatsbl. f. Augenh. **92,** 472—483 (1934).
20. Wilenkin, M., Über die Wirkung des Doryls auf den intraokularen Druck und die Pupillenweite. — Klin. Monatsbl. f. Augenh. **96,** 84 (1936).

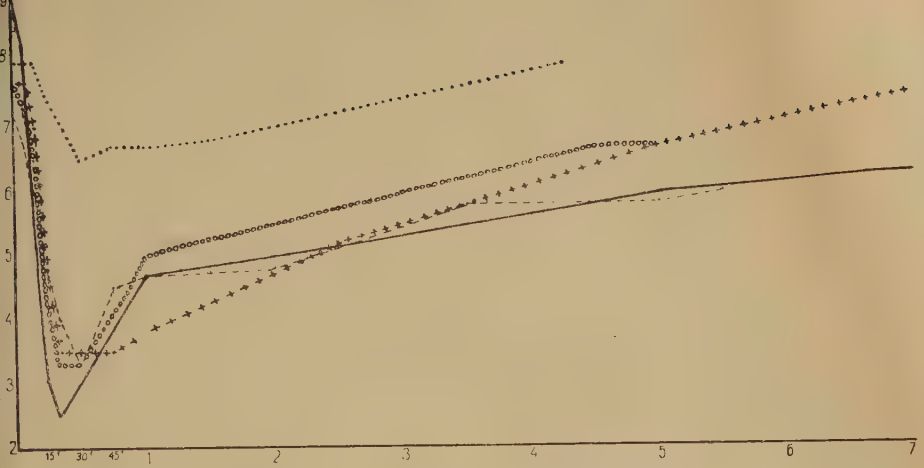

Abb. I.

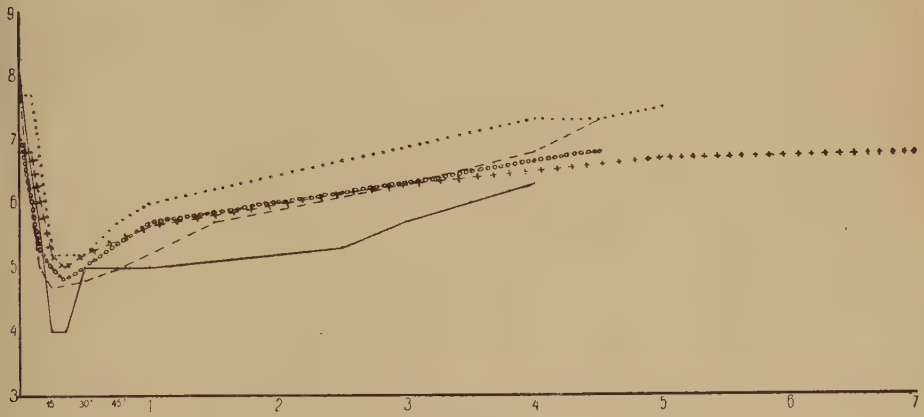

Abb. II.

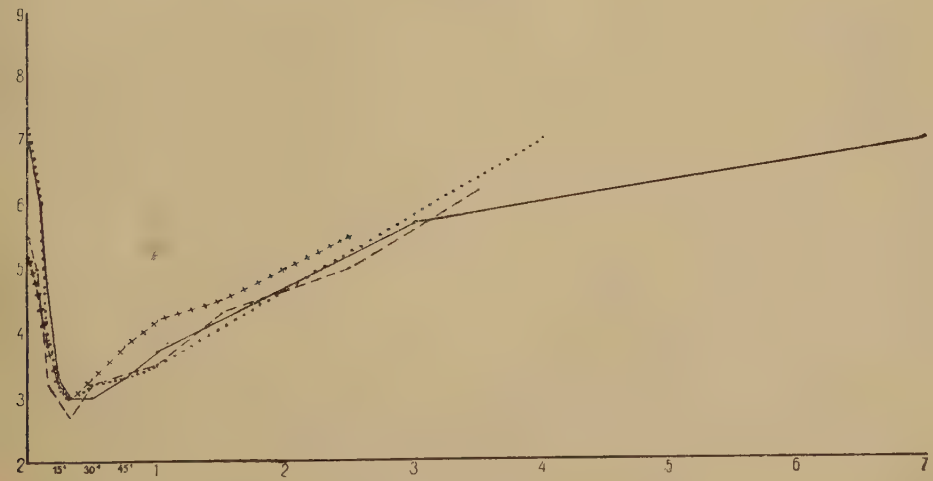

Abb. III.

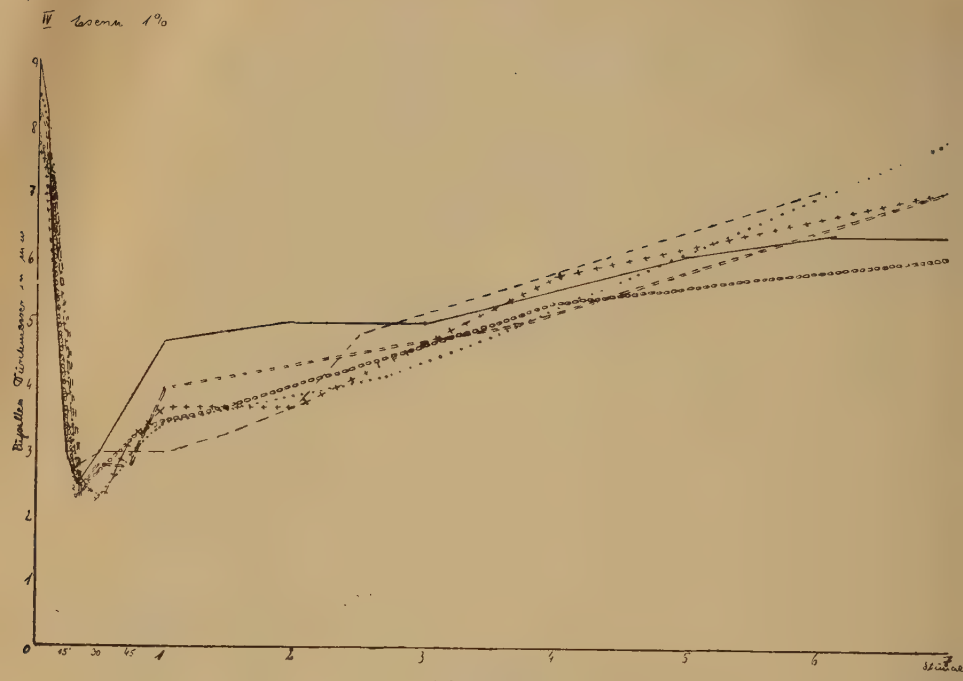

Abb. IV.

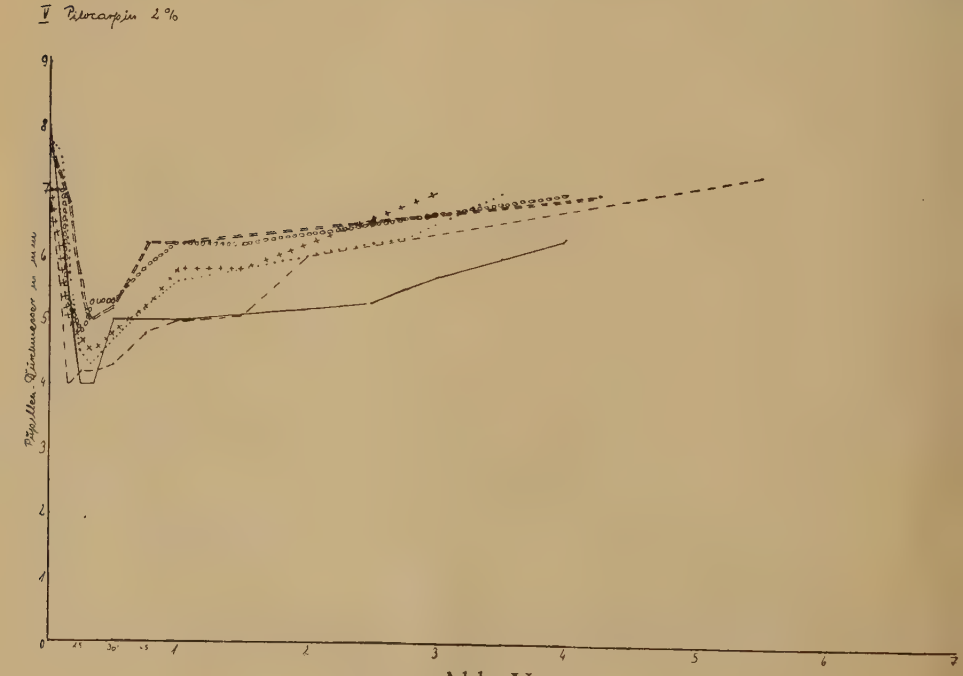

Abb. V.

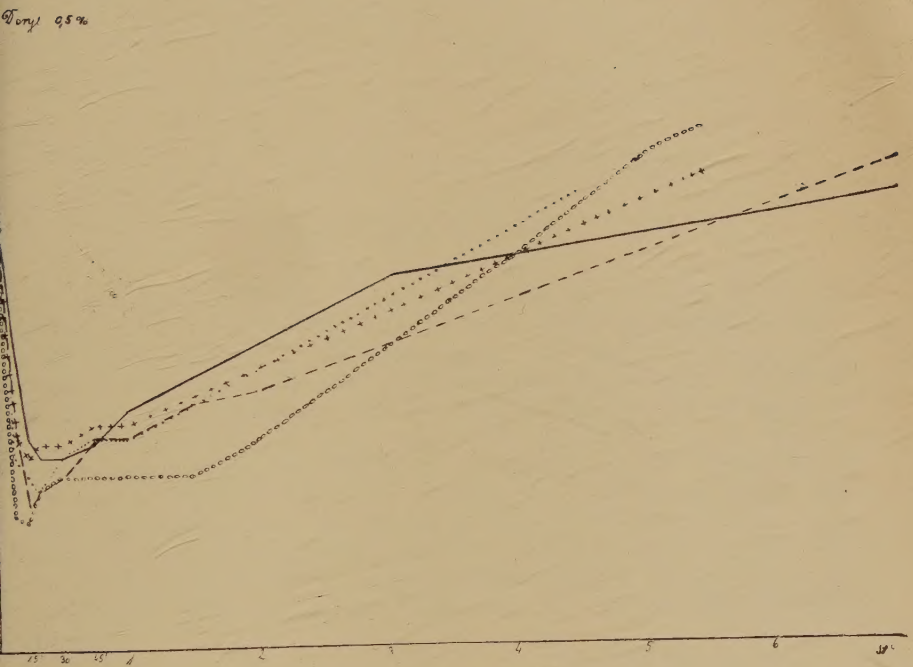

Abb. VI.

LEBENSLAUF

Ich, Ernst Heinrich Diete, katholischer Konfession, wurde am 5. Juli 1909 in Halle (Saale) als Sohn des Oberpostassistenten Heinrich Diete und seiner Ehefrau Emilie geb. Brödel geboren. Von Ostern 1915 bis Ostern 1919 besuchte ich die katholische Volksschule in Halle und von Ostern 1919 bis Ostern 1929 das Stadtgymnasium zu Halle, an dem ich am 1. März 1929 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommer-Semester 1929 bis zum Sommer-Semester 1930 studierte ich an der Universität Halle Rechts- und Staatswissenschaft und vom Winter-Semester 1930/31 ab an den Universitäten Halle und Köln Medizin; die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 4. Mai 1933 an der Universität Köln. Vom Sommer-Semester 1933 studierte ich wieder in Halle, wo ich am 15. Januar 1937 die ärztliche Prüfung bestand.

Ernst H. Diete.